

**MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE
ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS
PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA
DIRECTIVA 2001/18/CE**

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/25/51
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	2 de diciembre de 2025
d) Título del proyecto:	Estudio de fase I/II, abierto, multicéntrico, de un solo grupo y el primero en seres humanos, para evaluar la seguridad y la actividad clínica de QEL-005, un tratamiento autólogo con linfocitos T reguladores CAR dirigido al CD19, en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa (ESCD) y en pacientes con artritis reumatoide difícil de tratar (ARDT)
e) Período propuesto para la liberación:	Segundo trimestre de 2026 al segundo trimestre de 2042

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Quell Therapeutics Ltd.
-------------------------------------	-------------------------

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐

- mamíferos - insectos - peces - otro animal ☒ ☐ ☐ ☐ especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)
b) Identidad del OMG (género y especie) Género: <i>Homo</i>; especie: <i>Homo sapiens</i>
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: QEL-005 se compone de linfocitos T reguladores (Tregs) autólogos expandidos, transducidos con un vector lentiviral de tercera generación autoinactivante (SIN), pseudotipado con la glucoproteína de envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), que contiene un transgén bicistrónico. La expresión del transgén está controlada por el promotor de la fosfoglicerato cinasa humana (PGK); este transgén codifica la proteína Forkhead box P3 (FOXP3) y un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra el marcador de linfocitos B CD19.

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí ☒	No ☐
En caso afirmativo, indique el código del país: DE	

5. Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad?

Sí ☒	No ☒
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: DE - Número de la notificación: GMOB-2025-36452	

6. Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad?

Sí ☒	No ☐
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: Reino Unido - Número de la notificación:	

7. Resumen del impacto ambiental potencial de la liberación de los OMG

El medicamento en investigación, QEL-005, está compuesto por linfocitos T autólogos específicos de cada paciente y está destinado a la administración intravenosa directa en el mismo paciente del que se obtuvieron las células. No se espera que la liberación de QEL-005 tenga repercusiones ambientales, ya que las células transducidas pierden rápidamente su viabilidad y las secuencias del vector desaparecen fuera del organismo del sujeto tratado. El vector lentiviral se degrada rápidamente en el medio ambiente, por lo que no se prevé que QEL-005 llegue al medio ambiente. Los procedimientos estándar de descontaminación se consideran adecuados para los residuos contaminados, los restos, y los materiales y las superficies potencialmente contaminados.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): primate
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>Homo sapiens</i>
iv) Subespecie: N/P
v) Cepa: N/P
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/P
vii) Nombre vulgar: humano

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí ☒	No ☐	No se sabe ☐

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí ☒

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico ☒

Mediterráneo ☒

Boreal ☒

Alpino ☒

Continental ☒

Macaronésico ☒

ii) No ☐

iii) No se sabe ☐

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí ☐ No ☒

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí ☐ No ☒

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua ☐

Suelo, en libertad ☐

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas ☐

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas ☐

En simbiosis con animales ☐

Otros , (especifíquense): ☒

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

Linfocito T del paciente

5. a) Técnicas de detección

Antes de obtener el material de partida (mediante aféresis), se mide el recuento de linfocitos T reguladores CD45RA+ no expuestos previamente del sujeto mediante citometría de flujo.

5. b) Técnicas de identificación

Antes de obtener el material de partida (mediante aféresis), se mide el recuento de linfocitos T reguladores CD45RA+ no expuestos previamente del sujeto mediante citometría de flujo.

6. Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí ☐

No ☒

En caso afirmativo, especifíquese:

7. ¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí ☐

No ☒

No se sabe ☐

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos ☐

animales ☐

plantas ☐

otros ☐

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: N/P

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: N/P

c) Modo de reproducción

Sexual ☐

Asexual ☒

d) Factores que afectan a la reproducción: N/P

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

- | | | |
|-------|---------------------------|--|
| i) | endosporas | ☐ |
| ii) | quistes | ☐ |
| iii) | esclerocios | ☐ |
| iv) | esporas asexuales(hongos) | ☐ |
| v) | esporas sexuales (hongos) | ☐ |
| vi) | huevos | ☐ |
| vii) | pupas | ☐ |
| viii) | larvas | ☐ |
| ix) | otras (especifíquense) | ☒ No procede |

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia N/P

10. a) Vías de diseminación

N/P

10. b) Factores que afectan a la diseminación

N/P

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

N/P

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- | | | |
|------|----------------------------------|-------------------------------------|
| i) | Inserción de material genético | ☒ |
| ii) | Eliminación de material genético | ☐ |
| iii) | Sustitución de una base | ☐ |
| iv) | Fusión celular | ☐ |

v) Otro (especifíquese)

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

QEL-005 se compone de linfocitos T reguladores (Tregs) autólogos expandidos, transducidos con un vector lentiviral de tercera generación autoinactivante (SIN), pseudotipado con la glucoproteína de envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), que contiene un transgén bicistrónico. El transgén, cuya expresión está controlada por el promotor de la fosfoglicerato cinasa humana (PGK), codifica la proteína Forkhead box P3 (FOXP3) y un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra el marcador de linfocitos B CD19.

Los Tregs constituyen un subconjunto de células inmunitarias (aproximadamente el 5 % de los linfocitos T CD4+ circulantes) caracterizado por el fenotipo CD4+ CD25 de alta expresión FOXP3+, que es responsable de atenuar una activación inmunitaria excesiva y esencial para el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria. Estas células pueden controlar las funciones efectoras de distintos subconjuntos de células inmunitarias innatas y adaptativas.

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí ☒

No ☐

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí ☒

No ☐

En caso negativo, pase a la pregunta 5

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector

plásmido ☐

bacteriófago ☐

virus ☒

cósmido ☐

Elemento de transposición ☐

Otros (especifíquense):

b) Identidad del vector: vector lentiviral de tercera generación autoinactivante (SIN), pseudotipado con la glucoproteína de envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), que contiene un transgén bicistrónico.

c) Gama de organismos huéspedes del vector: células de mamífero
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable Sí ☒ No ☐ Resistencia a los antibióticos ☐ Otras, (especifíquense): El vector viral contiene un transgén, cuya expresión está controlada por el promotor de la fosfoglicerato cinasa humana (PGK), que codifica la proteína Forkhead box P3 (FOXP3) y un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra el marcador de linfocitos B CD19. La expresión del CAR se puede detectar mediante citometría de flujo utilizando un Ab marcado con fluorescencia dirigido contra el FMC63 del CAR. La FOXP3 se puede detectar también por métodos similares, por ejemplo, citometría de flujo, después de fijar y permeabilizar las células. Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No procede
e) Fragmentos constituyentes del vector El vector viral contiene un transgén, cuya expresión está controlada por el promotor de la fosfoglicerato cinasa humana (PGK), que codifica la proteína Forkhead box P3 (FOXP3) y un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra el marcador de linfocitos B CD19.
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor span>i) transformación ☐ span>ii) electroporación ☐ span>iii) macroinyección ☐ span>iv) microinyección ☐ span>v) infección ☐ span>vi) otros, (especifíquense): transducción (<i>ex vivo</i>)

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

i) transformación	☐
ii) microinyección	☐
iii) macroencapsulación	☐
iv) macroinyección	☐

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El transgén QEL-005 está compuesto por un promotor humano de la fosfoglicerato cinasa (PGK) que controla la expresión de un receptor de antígeno quimérico (CAR) CD19 (FMC63) y de la proteína humana FOXP3. Un péptido P2A de escisión automática se encuentra entre el CAR CD19 y la FOXP3 para permitir la expresión de ambos componentes a partir de un único transcrito.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

La secuencia del promotor humano de la fosfoglicerato cinasa (PGK1) procede de la secuencia genómica humana del gen PGK1. GenBank NG_008862.1

El CAR CD19 está compuesto por el fragmento variable de cadena única del anticuerpo monoclonal FMC63, combinado con los dominios extracelular, transmembrana y coestimulador de la proteína humana CD8 y la cadena zeta de CD3 humana.

El péptido P2A procede de la poliproteína del *Teschovirus* porcino tipo 1.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG

La función del promotor humano PGK es controlar la expresión del CAR CD19 y de la FOXP3 en los linfocitos T reguladores.

La función del CAR CD19 es unirse a la proteína CD19 presente en la superficie de los linfocitos B. (Se trata de la misma secuencia utilizada en Kimriah®, Yescarta®, Tecartus® y Breyanzi®). Su propósito es dirigir los linfocitos T reguladores hacia los linfocitos B.

La función del péptido P2A es permitir la expresión de múltiples proteínas a partir de un único transcrito, provocando la omisión del ribosoma durante la traducción.

La proteína FOXP3 es la reguladora principal del desarrollo y la función de los linfocitos T reguladores. Se incluye en el producto como bloqueo fenotípico para los linfocitos T reguladores.

d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:

- en un plásmido libre ☐

- integrado en el cromosoma ☒

- Otros especifíquense):

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí ☐

No ☒

En caso afirmativo, especifíquese:

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): primates
ii) Familia (plantas): N/P
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecie: N/P
vi) Cepa: N/P
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P
viii) Patovar: N/P
ix) Nombre vulgar:

3. ¿Es el organismo vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
-----------------------------	--	-------------------------------------

En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	☐
	animales	☐
	plantas	☐
	otros	☐
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí ☐	No ☒
En caso afirmativo , especifíquese:	

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
-----------------------------	--	-------------------------------------

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
Especifíquese		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
Especifíquese:		

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
Especifíquese:		
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
Especifíquese:		

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El transgén bicistrónico se integra de forma estable en el ADN cromosómico de los linfocitos T diana, los cuales no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano.
--

3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier forma?

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		
animales	☐	
plantas	☐	
otros	☐	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: La detección del linfocito T CAR regulador modificado en muestras de sangre de los sujetos del estudio se realiza mediante citometría de flujo para detectar la proteína CAR específica y mediante técnicas de dPCR para medir el constructo. Las células transducidas no sobreviven fuera del huésped, por lo que no existe posibilidad de detectarlas en el medio ambiente.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: El fenotipo de QEL-005 se evalúa mediante citometría de flujo. La muestra de ensayo se tiñe con anticuerpos marcados con fluorocromos dirigidos contra marcadores de linfocitos T reguladores (Tregs: CD4+, CD25+, FOXP3+), linfocitos T citotóxicos (CD8+) y un colorante de viabilidad para discriminar entre células

vivas y muertas.

Las células teñidas se analizan con distintos controles analíticos cuando procede. Estos controles analíticos permiten una determinación precisa de las poblaciones de interés. Se utiliza un antidiotipo frente a CD19 para evaluar la expresión del CAR y confirmar la identidad del producto. También se emplea un anticuerpo anti-FOXP3 para determinar la pureza a través de la proporción de Tregs vivos.

F. Información sobre la liberación

1. Finalidad de la liberación (incluido todo beneficio ambiental potencial significativo esperado)

La liberación del OMG se realizará en el contexto del ensayo clínico con número de protocolo QEL-005-CLN-01. Este estudio de fase I/II, abierto, multicéntrico, de un solo grupo y el primero en seres humanos, para evaluar la seguridad y la actividad clínica de QEL-005, un tratamiento autólogo con linfocitos T reguladores CAR dirigido al CD19, en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa (ESCD) y en pacientes con artritis reumatoide difícil de tratar (ARDT).

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí ☒	No ☐
En caso afirmativo, especifíquese: Se va a administrar en centros hospitalarios.	

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Avenida De Los Reyes Católicos 2, 28040 Madrid
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): la liberación tendrá lugar en un entorno hospitalario, para el cual no se requiere un área específica en el contexto del ensayo clínico. ii) área de liberación más amplia (m ²): no se requiere una zona de liberación más amplia.
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: no procede
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: no procede

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: La ampliación de dosis incluirá tres intervalos distintos de nivel de dosis. Cada nivel de dosis incluirá al menos 3 participantes (el número de participantes en uno o más niveles de dosis puede aumentarse de acuerdo con las reglas de toxicidad limitante de la dosis [TLD]). Los intervalos de nivel de dosis propuestos para el estudio serán los siguientes, aunque pueden cambiar en función de los datos que vayan surgiendo: • Nivel de dosis 1: 50 a <200 millones de células • Nivel de dosis 2: ≥200 a <600 millones de células • Nivel de dosis 3: ≥600 millones a 1000 millones de células
b. Duración de la operación: 3 Período de posible fabricación, entrega al centro y administración de la dosis: segundo trimestre de 2026 al tercer trimestre de 2028

Período total, incluido el seguimiento obligatorio de 15 años: segundo trimestre de 2042

c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

QEL-005 contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente. Se deben respetar las normativas locales de bioseguridad y las directrices específicas del estudio en lo relativo al transporte, a la manipulación y a la administración del producto. QEL-005 está destinado a la administración en un entorno hospitalario convencional y se espera que los centros participantes dispongan de instalaciones y equipos adecuados.

Todo el personal del centro deberá utilizar equipos de protección individual acordes con las medidas de bioseguridad para riesgo tipo 1, y conforme a las políticas hospitalarias vigentes, ya que el producto se entregará a los centros congelado en bolsas de infusión criogénicas totalmente estériles. No se utilizarían contenedores/bolsas parciales. Todos los pasos completados en los centros se realizarían en un sistema completamente cerrado, con la descongelación como única manipulación menor.

El medicamento en investigación (células transducidas) y el vector lentiviral no codifican ningún gen patógeno. Las células transducidas no son viables fuera del organismo de los sujetos tratados. El vector lentiviral se degrada rápidamente en el medio ambiente. La administración del producto OMG a personas inmunocompetentes provoca el rechazo de las células modificadas genéticamente. Por tanto, no se prevén efectos no deseados.

5. Descripción resumida de las condiciones ambientales medias (clima, temperatura, etc.)

Todas las administraciones de QEL-005 se llevarán a cabo en un entorno controlado, en salas hospitalarias convencionales de los centros indicados en el apartado F3a.

6. 6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

No se ha producido ninguna liberación previa del mismo OMG.

G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales):	primates
ii) Familia (plantas):	
iii) Género:	<i>Homo</i>
iv) Especie:	<i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies:	N/P
vi) Cepa:	N/P
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	N/P
viii) Patovar:	N/P
ix) Nombre vulgar:	

2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los OMG liberados y el organismo diana (si procede)

QEL-005 utiliza los propios linfocitos T reguladores del paciente, que se modifican genéticamente y se expanden <i>ex vivo</i> para ser posteriormente infundidos de nuevo en el paciente. Se prevé que el producto actúe al reconocer el antígeno CD19 en los linfocitos B mediante la unión del CAR, lo que induce la activación de los Tregs y una inmunomodulación posterior de múltiples células inmunitarias presentes en el microambiente inflamatorio circundante.
--

3. Otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente

Ninguna

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

Sí	No ☒	No se sabe
Especifíquese:		

5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido

Ninguno

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: QEL-005 está compuesto por linfocitos T reguladores modificados y está diseñado para ser específico de cada paciente. El vector lentiviral se degrada rápidamente en el medio ambiente, por lo que no se espera que QEL-005 llegue al medio ambiente. En caso de exposición o liberación accidental, no se prevén efectos adversos en el medio ambiente. La generación de un lentivirus competente para la replicación (RCL) tras la infusión de QEL-005 sigue siendo una posibilidad teórica. El vector lentiviral autoinactivante de tercera generación utilizado para la fabricación <i>ex vivo</i> del producto celular ha sido caracterizado en relación con este riesgo y se ha determinado que supone una preocupación baja (en línea con otros productos similares).
b) De otros organismos al OMG: QEL-005 está compuesto por linfocitos T reguladores modificados derivados de un paciente humano concreto y destinados exclusivamente a ese mismo paciente. Los linfocitos T reguladores transducidos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y no son infecciosos; por tanto, no representan un riesgo para el medio ambiente en general y la liberación no supone un riesgo de transferencia potencial de genes desde o hacia otras especies.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: QEL-005 está compuesto por linfocitos T reguladores modificados derivados de un

paciente humano concreto y destinados exclusivamente a ese mismo paciente. Los linfocitos T reguladores transducidos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y no son infecciosos; por tanto, no representan un riesgo para el medio ambiente en general y la liberación no supone un riesgo de transferencia potencial de genes desde o hacia otras especies.

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

Ninguna

9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental)

Ninguna

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se utilizará una técnica basada en PCR para monitorizar la persistencia de los linfocitos T autólogos modificados genéticamente. Además, se controlará la presencia de RCL mediante un ensayo basado en PCR que detecta y mide las copias del gen que codifica la proteína de la envoltura del vector, concretamente la proteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), necesaria para el ensamblaje de partículas lentivirales infecciosas pseudotipadas, pero ausente en la estructura del vector.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

N/P

3. Métodos de detección de la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos

N/P

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede. El OMG se administra únicamente a los sujetos del estudio en salas designadas de cada centro clínico.

5. Duración del seguimiento

Quince (15) años por paciente.

6. Frecuencia del seguimiento

Dado que se trata de un estudio con una única administración, a los sujetos se los seguirá durante 52 semanas para evaluar la seguridad y la actividad clínica. El seguimiento a largo plazo (LTFU) para evaluar la seguridad del vector lentiviral y la actividad clínica continuará según este protocolo durante un período de hasta 15 años después de la infusión de QEL-005, conforme a las directrices de las autoridades sanitarias. Todos los sujetos que completen el estudio o lo interrumpan de forma prematura tras la infusión de QEL-005 serán inscritos automáticamente en esta fase de LTFU.

I. Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La limpieza de la sala tras la infusión de QEL-005 se realizará conforme a los procedimientos estándar del hospital para hemoderivados. No se requieren medidas especiales de limpieza ni desinfección.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Cualquier producto parcialmente utilizado o no utilizado (material restante en las bolsas), las propias bolsas, las compresas absorbentes y cualquier material utilizado en la preparación y administración, incluido el equipo de transfusión, se eliminarán como residuos hospitalarios con riesgo biológico mediante incineración. No se prevé que sobre producto, ya que cada dosis se fabrica para administrarse en su totalidad. Sin embargo, si queda producto QEL-005 sin utilizar, sea cual sea el motivo (el producto está mal etiquetado, la afección del sujeto impide la infusión y/o el sujeto se niega a recibir la infusión), se deberá devolver al centro de fabricación o (si así se ha acordado con este) eliminar como residuos con riesgo biológico conforme a los procedimientos operativos normalizados institucionales.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Todos los materiales que entren en contacto con el producto (p. ej., plásticos, agujas, guantes, gasas, algodón, etc.) se tratarán como residuos clínicos con riesgo biológico.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales que entren en contacto con el producto de linfocitos T se eliminarán mediante incineración o según los procedimientos hospitalarios locales. Cualquier producto de linfocitos T que deba ser destruido se eliminará en bolsas de residuos clínicos para su esterilización en autoclave, de acuerdo con las normas de seguridad locales para residuos con riesgo biológico.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

El riesgo de propagación se considera muy bajo, ya que QEL-005 no puede sobrevivir fuera del cuerpo humano. La administración de QEL-005 a los pacientes se realizará en zonas confinadas y adecuadas dentro de los centros de investigación participantes. Una lesión accidental con agujas contaminadas con QEL-005 inducirá una fuerte alorrespuesta en la persona afectada, lo que impedirá su propagación. El personal que participe en el ensayo clínico recibirá formación sobre los procedimientos y las medidas que se deben tomar en caso de liberación accidental o propagación inesperada, según corresponda.

2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas

Se seguirán los procedimientos de descontaminación estándar de las salas del hospital.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No Procede.

4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable

Los pacientes tratados con QEL-005 en el marco del presente ensayo clínico se monitorizarán periódicamente. La respuesta de emergencia se define en el protocolo clínico y es responsabilidad del investigador y del promotor del ensayo.

El personal que manipule el medicamento en investigación QEL-005 deberá seguir las instrucciones de uso y las medidas de protección recogidas en las instrucciones escritas del ensayo clínico y cumplir las normas hospitalarias (p. ej., uso de ropa y guantes específicos, además del cumplimiento de los procedimientos estándar de desinfección).